

# 一重項酸素酸化反応を用いる抗腫瘍性天然物の合成研究

著者	大澤 立志
号	108
発行年	1980
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/15516">http://hdl.handle.net/10097/15516</a>

氏 名 (本籍)                      おお                      さわ                      たつ                      し  
大                      澤                      立                      志

学 位 の 種 類                      薬                      学                      博                      士

学 位 記 番 号                      薬 博 第                      1 0 8                      号

学位授与年月日                      昭和 5 6 年                      3                      月                      2 5 日

学位授与の要件                      学位規則第 5 条第 1 項該当

研究科専門課程                      東北大学大学院薬学研究科  
(博士課程) 薬学専攻

学 位 論 文 題 目                      一重項酸素酸化反応を用いる抗腫瘍性天然物の合成研究

(主 査)

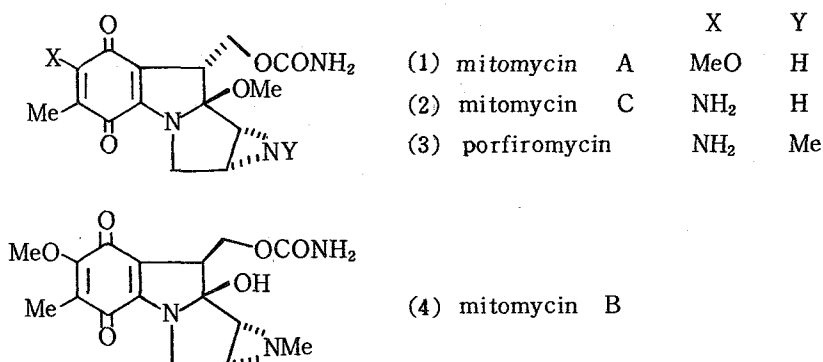
論文審査委員 教授 亀 谷 哲 治 教授 高 野 誠 一

教授 野 副 重 男

## 論文内容要旨

一重項酸素は酸素添加酵素に関与することが示唆され、生化学的に興味ある研究対象であるが、合成化学的にも有用な酸化手段を提供する重要な酸素活性種である<sup>1)</sup>。一重項酸素は光増感法により容易に発生させることができ、その反応形式には共役ジエンに1,4-付加してエンド過酸化物を形成したり、エナミン等の電子豊富な系に付加してジオキセタンを経て開裂させたりあるいは“エン反応”によるアリルアルコールの生成などが知られている。一重項酸素酸化反応はこれまでテルペン類やステロイド類の合成には利用されているが、アルカロイド等の含窒素化合物の合成にはあまり利用されていない。著者は一重項酸素酸化反応が含窒素化合物を合成する際にも有効な酸化手段となりうると期待して一重項酸素酸化反応を用いての抗腫瘍性天然物および関連化合物の合成を検討した。

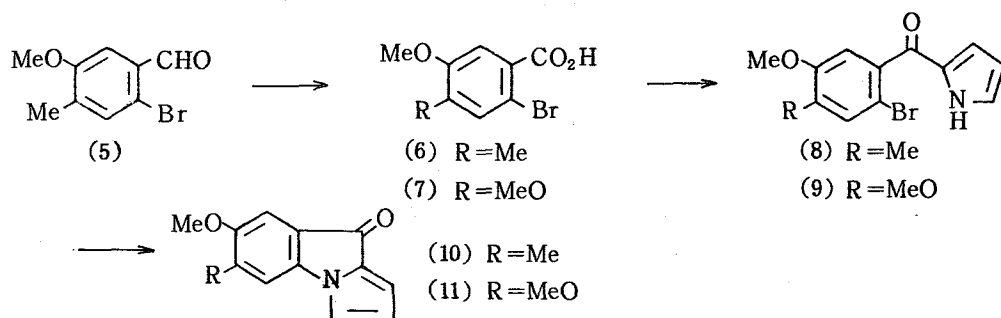
Mitomycin 類 (1~4) は強力な抗腫瘍性および抗菌性を有しており、mitomycin C (2) は臨床的に制ガン剤として使用されている。その全合成は最近岸ら<sup>2)</sup>により報告されたが、その合成に



においても核間 9a 位への酸素置換基の導入は最も困難な問題の一つであった。著者は核間 9a 位への酸素置換基の導入を 9-oxo-9H-pyrrolo[1,2-a]indole 骨格の一重項酸素酸化反応を用いて検討した。

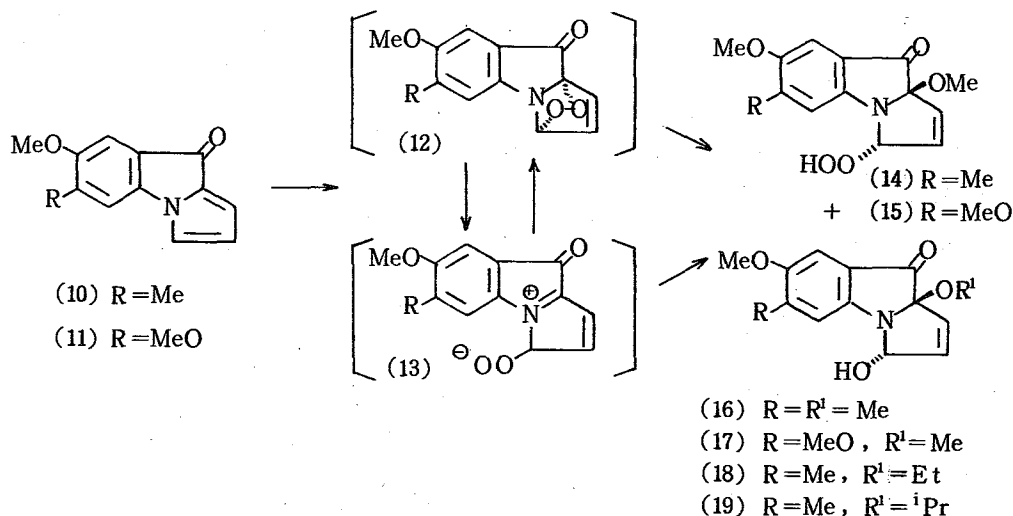
アルデヒド体 (5) を酸化後、得られるカルボン酸 (6) を酸クロリドとした後 pyrrolylmagnesium iodide と縮合させケトン体 (8) とした。これを臭化第一銅および水素化ナトリウムを用いる分子内芳香族求核置換反応に付し目的とする 9-oxo-9H-pyrrolo[1,2-a]indole 体 (10) を合成した。同様にして 6-メトキン体 (11) を合成することに成功した。

次に閉環体 (10) および (11) の一重項酸素酸化反応を行った。すなわちメタノール中増感剤としてローズベンガルを用い酸素気流下に 200 W ハロゲンランプで光照射しパーオキシド体 (14) および (15) とアルコール体 (16) および (17) を得た。パーオキシド体はジメチルスルフィドで処理す



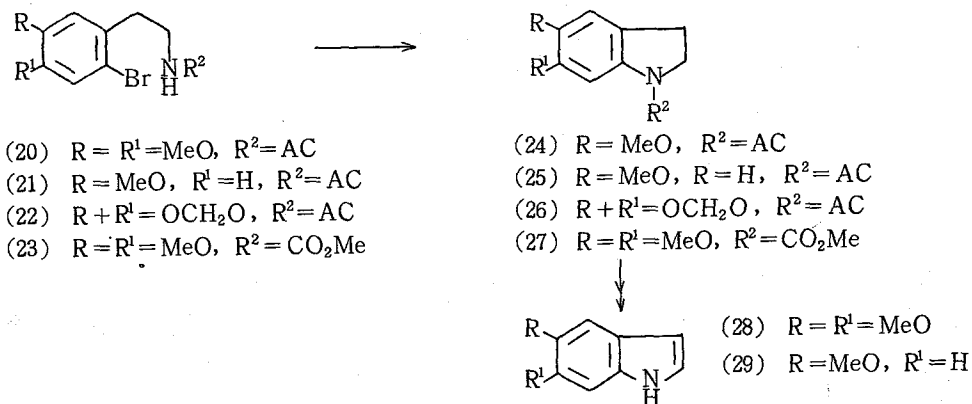
るか、さらに窒素気流下に光照射することによりアルコール体へ変換された。アルコール体はアセチル化することによりアセチル体を与え、また3位のメチンプロトンがnmrスペクトルにおいて低磁場シフトしたことより3位に水酸基のあることが支持され、さらにその化学シフトより3位の水酸基と9a位のメトキシ基とはトランスの関係であることが推定された。なおパーオキシド体(14)および(15)はエンド過酸化物(12)あるいは両性イオン(13)がメタノールの攻撃を受けて生成したものと考えられる。

さらに閉環体(10)を他のアルコール中で酸化反応を行い9a位にエトキシ基あるいはイソプロピルオキシ基の導入された化合物(18)および(19)を得た<sup>3)</sup>。

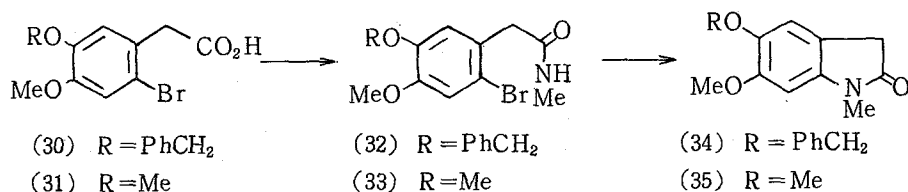


次に閉環体(10)および(11)を合成する際用いた分子内芳香族求核置換反応を用いて indole 類の合成を検討した。Bromoacetamide 体(20), (21)および(22)をジメチルホルムアミド中ハロゲン化第一銅の存在下水素化ナトリウムで処理し好収率で indoline 体(24), (25)および(26)を得た。Acetamide の代わりに urethane も有効であり bromourethane (23)を同条件下反応に

付し indoline 体 (27) を得た。Indoline 体 (24), (25) および (27) は, 活性二酸化マンガンの酸化, 続くアルカリによる加水分解により indole 体 (28) および (29) へ高収率で変換された。

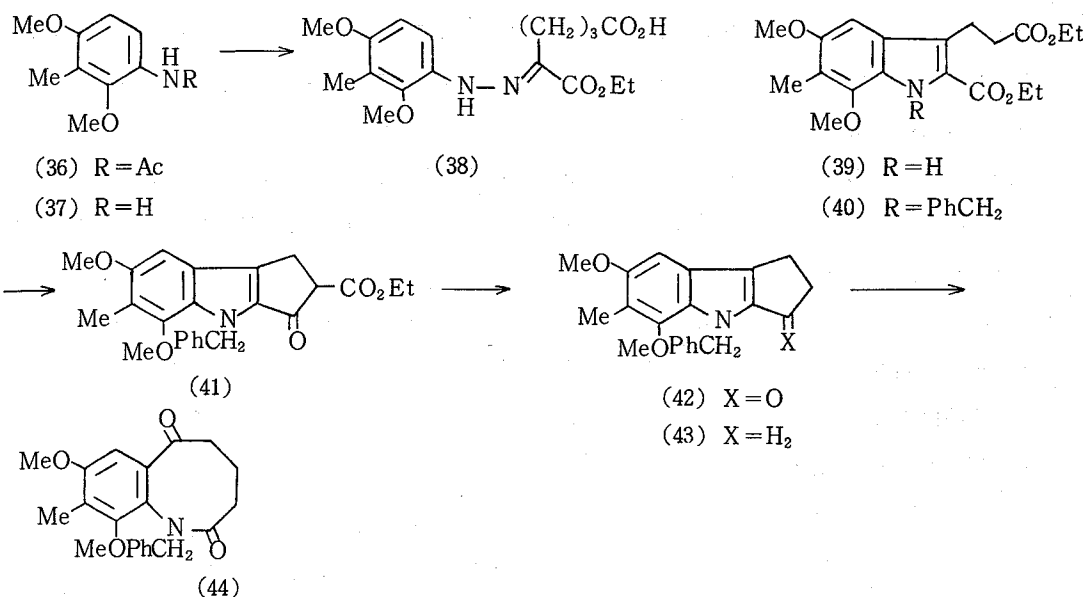


続いて本反応を用いる oxindole 類の合成を行った。Bromocarboxylic acid (30) および (31) より導びかれる bromophenylacetamide 体 (32) および (33) を本反応条件に付し oxindole 体 (34) および (35) を高収率で得た<sup>4)</sup>。

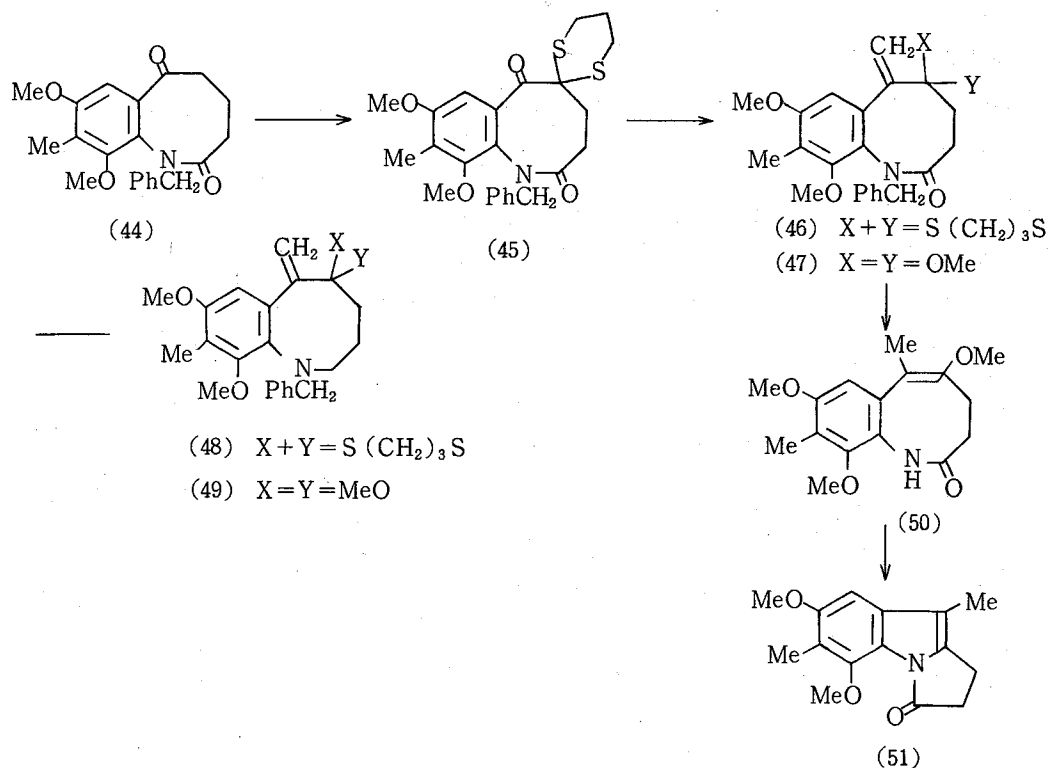


次に著者は岸らの全合成により mitomycin 類を合成する際に最も有効な中間体となりうると思われた 1-benzazocin-5-one 誘導体の簡易合成を, cyclopent [b] indole 誘導体の一重項酸素酸化反応を用いる開裂により行った。Anilide 体 (36) より得られるアミン体 (37) を, ジアゾ化後, 2-ethoxycarbonylcyclopentanone との Japp-Klingemann 反応に付し phenylhydrazones 体 (38) とした。塩酸飽和エタノールにより indole 体 (39) とし, N-benzyl 体 (40) を経て Dieckmann 反応により  $\beta$ -keto ester 体 (41) を高収率で得た。加水分解, 脱炭酸によりケトン体 (42) とし, さらに Wolff-Kishner 還元を付し cyclopent [b] indole 誘導体 (43) とした。ついでメタノール中ローズベンガルの存在下酸素気流中 200 W ハロゲンランプで光照射しケトラクタム体 (44) を 81.8% の収率で得た。

ついでラクタム体 (44) をホルミル化後 propane-1,3-dithiol ditoluene-*p*-sulphonate と反応させ thioketal 体 (45) とした。これをベンゼン中 methylenetriphenylphosphorane と反応させオレフィン体 (46) へ導いた。オレフィン体 (46) はメタノール中塩化第二水銀によりケ

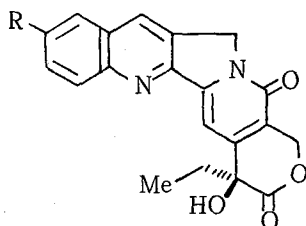


タール体 (47) へ変換された。Thioketal 体 (46) およびケタール体 (47) を水素化ビスメトキシエ  
 トキシアルミニウムナトリウムで還元し好収率でアミン体 (48) および (49) とし、1-benzazocin  
 -5-one 誘導体の簡易合成に成功した。ついでこれより pyrrolo [1, 2-a] indole 骨格へ導くた



めケタール体 (47) を液体アンモニア中金属ナトリウムで処理し不安定なエノールエーテル体 (50) を得た。これは塩化メチレン中に放置するかあるいは10%塩酸処理により pyrrolo [1, 2-*a*] indole 誘導体 (51) に変換された<sup>5)</sup>。

最後に著者は強力な抗腫瘍性を有する camptothecin (52) および 10-methoxycamptothecin (53) の全合成を検討した。Camptothecin (52) は発見当初はその強力な抗腫瘍性により注目されたが毒性が問題となった。しかし最近 10-hydroxycamptothecin (54) が中国において臨床的に用いられているという報告がある。Camptothecin (52) は生合成的にはインドールアルカロイドの酸化的開裂および再閉環により生成すると考えられている。著者は indole 体 (59) および (60) の一重項酸素による開裂とそれに続く再閉環を key step として (±)-camptothecin (52) および (±)-10-methoxycamptothecin (53) の全合成を行った。

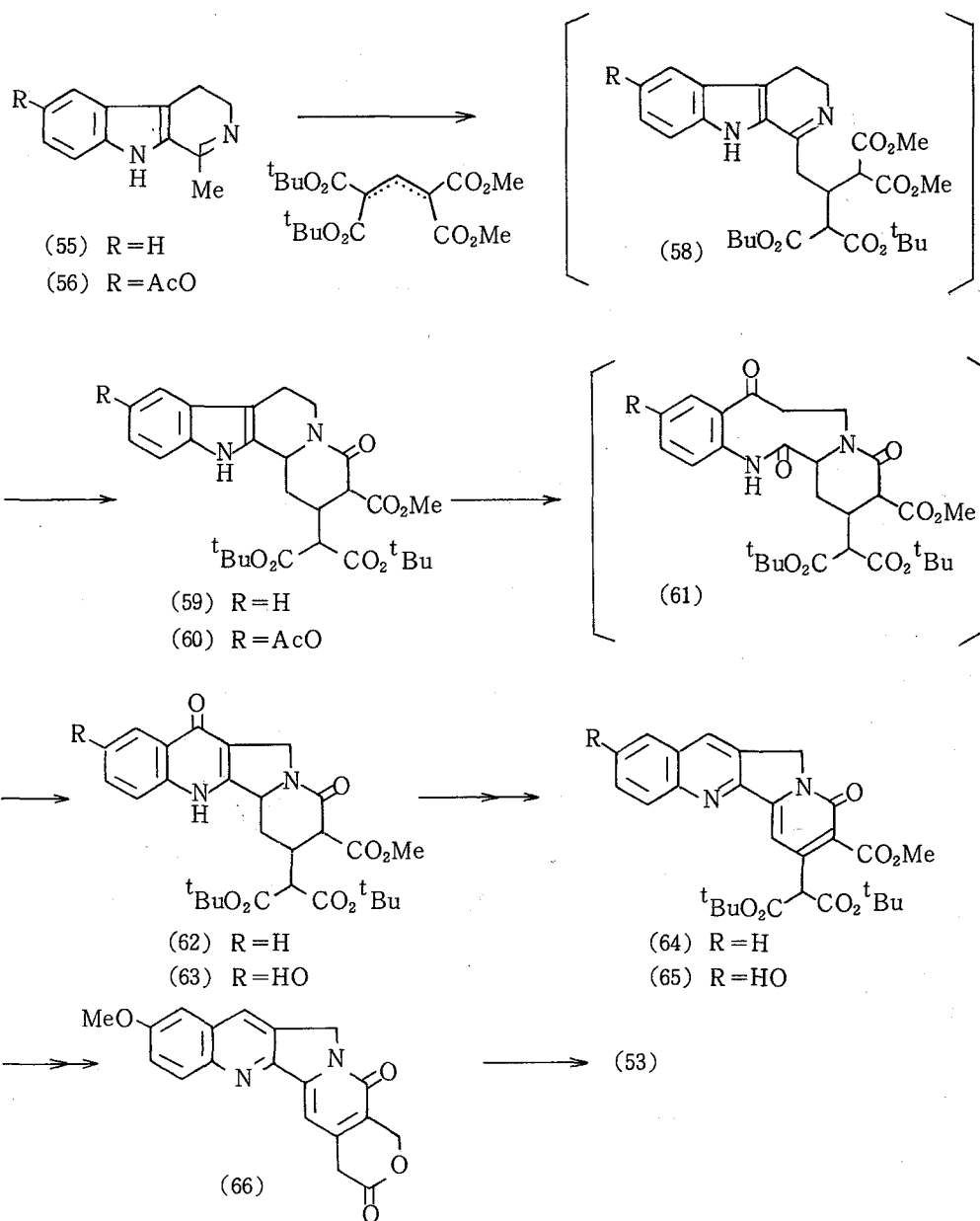


(52) R = H, camptothecin

(53) R = MeO

(54) R = HO

まず tryptamine および serotonin より容易に誘導される 3, 4-dihydro-1-methyl- $\beta$ -carboline 体 (55) および (56) は不飽和エステル体 (57) に室温で Michael 付加してイミン体 (58) を生成し、これを水素化ホウ素ナトリウムにより還元すると、同時に閉環も起り indole 体 (59) および (60) が好収率で得られた。ついでメタノール中ローズベンガルを用いて一重項酸素酸化しケトラクタム体 (61) とし、続いて炭酸水素ナトリウムにより再閉環し quinolone 体 (62) および (63) とした。これらはクロル化、還元的脱ハロゲン化、さらにジクロロジシアノベンゾキノンにより pyridone 体 (64) および (65) に導いた。Pyridone 体 (64) はすでに Winterfeldt ら<sup>6)</sup> により (±)-camptothecin (52) に変換されているので、ここにその形式合成が完成した。化合物 (65) を *o*-メチル化後水素化ジイソブチルアルミニウム、ついで水素化ホウ素ナトリウムで還元し選択的にアルコール体とし、これをトリフロロ酢酸により好収率でラクトン体 (66) へ導いた。ラクトン体 (66) を水素化ナトリウムの存在下ヨウ化エチルと反応させたところエチル化と共に自動酸化を受けた (±)-10-methoxycamptothecin (53) を得た。本品は Wani 博士より恵与された天然品とスペクトルデータおよび TLC 等は完全に一致した<sup>7)</sup>。



以上のように一重項酸素酸化反応を利用して、pyrrolo[1,2-*a*]indole の 9*a* 位 への 酸素置換基の導入，1-benzazocin-5-one 誘導体の簡易合成，さらに camptothecin の 形式合成および 10-methoxycamptothecin の全合成に成功した。



## 文 献

- 1) 松浦輝男, “酸素酸化反応”, 丸善 (1977).
- 2) Y. Kishi, *Lloydia*, **42**, 549 (1979).
- 3) T. Kametani, T. Ohsawa, M. Ihara, and K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1978**, 460.
- 4) T. Kametani, T. Ohsawa, and M. Ihara, *J. Chem. Soc., Perkin I*, in press.
- 5) T. Kametani, T. Ohsawa, and M. Ihara, *J. Chem. Research (M)*, **1979**, 4455.
- 6) E. Winterfeldt, T. Korth, D. Pike, and M. Boch, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **11**, 289 (1972).
- 7) T. Kametani, T. Ohsawa, and M. Ihara, *J. Chem. Soc., Perkin I*, in press.

## 審 査 結 果 の 要 旨

一重項酸素は酸素添加酵素に関与することが示唆され、生化学的に興味ある研究対象であるが、合成化学的にも有用な酸化手段を提供する重要な活性酸素種である。一重項酸素は光増感法により容易に発生させることができ、その反応形式としていくつかの反応が知られており、緩和な条件下に反応が進行することは、この一重項酸素酸化反応の一つの特徴である。一重項酸素酸化反応はこれまでにテルペン類やステロイド類の合成には広く利用されているが、含窒素化合物あるいはアルカロイド等の合成に応用された例は少ない。著者は一重項酸素を利用した抗腫瘍性天然物および関連化合物の合成を検討した。

Mitomycin 類は強力な抗腫瘍性を有する抗生物質である。その構造中の核間 9a 位に酸に対して不安定な酸素置換基を有しており、岸らの全合成までこの酸素置換基を導入した報告は見られなかった。著者は A 環に電子供与基を有する 9-oxopyrrolo [1, 2-a] indole 誘導体を合成し、これらを各種アルコール中で一重項酸素酸化反応に付し、9a 位に酸素置換基を高収率で導入することに成功した。ついでその原料である 9-oxopyrrolo [1, 2-a] indole を合成する際に使用した分子内芳香族求核置換反応を応用して indole 類の一般合成法を確立し、indole 誘導体の合成に有効な方法を提供した。

また mitomycin 類の合成に最も適切と考えられる 1-benzazocin-5-one 誘導体を経るアプローチとして、著者は 1-benzazocin-5-one 誘導体を cyclopent (b) indole 誘導体の一重項酸素酸化反応による開裂を key step として短工程で合成することに成功し、これより pyrrolo [1, 2-a] indole 誘導体へ導くことができた。

さらに著者は indole 類の一重項酸素酸化反応による開裂反応を利用し、生合成経路に沿ったルートによる抗腫瘍性アルカロイド camptothecin および 10-methoxycamptothecin の形式合成および全合成に成功した。すなわち  $\beta$ -carboline 体のエナミン性を利用して one pot にて indolo [2, 3-a] quinolizidine 誘導体を合成し、これを一重項酸素により開裂後、塩基により再閉環し indolizino [1, 2-b] quinolone 誘導体とした後、これより Winterfeldt らの方法を応用して camptothecin および 10-methoxycamptothecin を合成した。さらに臭化水素酸を用いて副作用が少なくかつ強力な抗腫瘍性薬物として期待される 10-hydroxycamptothecin へ導いた。

以上のように本論文は一重項酸素酸化反応を用いて種々の抗腫瘍性天然物および関連化合物の合成に成功すると共に、一重項酸素が含窒素化合物合成においても有効な酸化手段となりうることを実証したもので、学位論文として価値あるものと認める。